

# Síntese, Caracterização e Avaliação da Atividade Biológica de Novas Piridinas como Agentes Tripanocidas

\*Lucianna R. P. de Siqueira<sup>1</sup>(IC), Elany B. Silva<sup>1</sup>(PG), Míria de O. Barbosa<sup>1</sup>(PG), Arsênio R. Oliveira<sup>1</sup>(PG), Gevanio B. O. Filho<sup>1</sup>(PG), José Wanderlan P. Espíndola<sup>1</sup>(PG), Marcos V. O. Cardoso<sup>1</sup>(PQ), Aline C. Silva<sup>2</sup>(PG), Valéria R. A. Pereira<sup>2</sup>(PQ), Ana C. L. Leite<sup>1</sup>(PQ).

<sup>1</sup>Laboratório de Planejamento em Química Medicinal (LpQM), Departamento de Ciências Farmacêuticas, UFPE.

<sup>2</sup>Laboratório de Imunogenética, Departamento de Imunologia, CPqAM, FIOCRUZ, Recife, PE.

\*Email: luciannarps@hotmail.com

Palavras Chave: Antichagásicos, doença de Chagas, tiazóis.

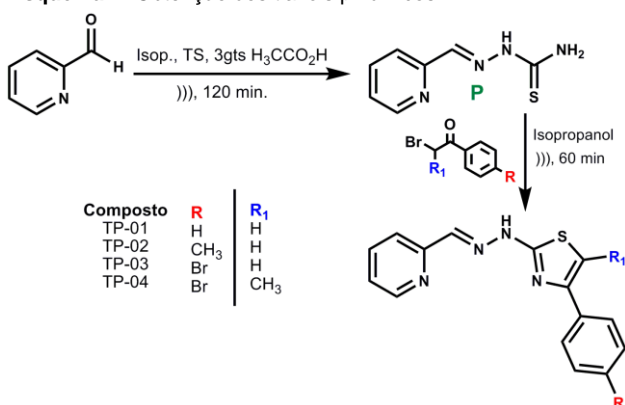
## Introdução

A doença de Chagas, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, é reconhecida pela OMS como uma das 13 doenças tropicais mais negligenciadas do mundo<sup>[1]</sup>, sendo uma calamidade para a humanidade desde a antiguidade e um relevante problema social e econômico em muitos países da América Latina<sup>[2]</sup>. A quimioterapia da doença de Chagas não oferece tratamento eficaz na fase crônica e a busca por drogas alternativas é contínua. Atualmente, somente o Benznidazol (Bzd) está em uso clínico, restringido severamente sua aplicabilidade em pacientes crônicos pelo fato de ser altamente tóxico<sup>[3]</sup>. Para o desenvolvimento de novos fármacos antichagásicos, grupamentos tiazóis têm sido explorados devido ao registro da sua atividade na literatura<sup>[4]</sup>.

## Resultados e Discussão

A rota sintética pode ser vista no **Esquema 1**

**Esquema 1:** Obtenção dos tiazóis piridínicos.



A elucidação das estruturas foi realizada por meio de Espectroscopia de RMN de prótons de hidrogênio (<sup>1</sup>H-RMN), carbono (<sup>13</sup>C-RMN), Infravermelho, LCMS e análise elementar. Quanto à atividade farmacológica, foram realizados testes *in vitro* das propriedades tripanocidas e toxicidade em

células humanas de fígado HepG2 para as tiazopiridinas (TP 01-04).

**Tabela 1:** Avaliação farmacológica, *in vitro*, das propriedades tripanocidas e toxicidade em células HepG2.

Comp.	Tripo <sup>[a]</sup>	Epi <sup>[b]</sup>	HepG2 (μM) <sup>[c]</sup>
P	17.3	119.5	ND <sup>[d]</sup>
TP-01	5.4	8.3	100
TP-02	16.8	3.8	100
TP-03	2.2	2.2	100
TP-04	2.6	18.3	100
Bzd	6.2	6.6	ND

<sup>[a]</sup>Após 24hs de incubação na presença dos compostos. <sup>[b]</sup>Após 11 dias de incubação na presença dos compostos. <sup>[c]</sup>Maior concentração atóxica. <sup>[d]</sup>ND, não determinado.

Observa-se que os compostos **TP-01**, **TP-03** e **TP-04** apresentaram melhor atividade tripanocida para a forma tripomastigota, quando comparado ao benznidazol. Para a forma epimastigota, observa-se que houve uma melhora bastante significativa na inibição, quando comparado a tiossemicarbazona **P**, demonstrando assim a importância na ciclização da tiossemicarbazona a tiazol. Quanto à citotoxicidade, nenhum composto apresentou toxicidade na maior dosagem testada.

## Conclusões

A maioria dos compostos sintetizados apresentaram ótima atividade tripanocida frente a tripomastigotas, com destaque para **TP-03** e **TP-04**. A ciclização da tiossemicarbazona a tiazol incrementou a atividade frente à forma epimastigota para todos os compostos, quanto para a forma tripomastigota, houve melhora, exceto para o composto **TP-02**.

## Agradecimentos

Capes, CNPq, FACEPE.

<sup>1</sup>HOTEZ, P. J.; MOLYNEUX, D. H.; FENWICK, A. *et al.* N Engl J Med; 357: 1018–27; 2007;

<sup>2</sup>MONCAYO, A.; SILVEIRA, A. C. Mem Inst Oswaldo Cruz; 104 (suppl 1): 17–30; 2009;

<sup>3</sup>FERREIRA, H. O. 1961. Rev Inst Med Trop São Paulo 3: 287-289

<sup>4</sup>MOREIRA, D. R. M et al. Chemmedchem (Print), v. 9, p. 177-188, 2014.